

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juli 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/057694 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 451/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14756

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Dezember 2002 (24.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 00 943.0 12. Januar 2002 (12.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDENBURG,
Jörg [DE/DE]; Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wies-
baden (DE). PFRENGLE, Waldemar [DE/DE]; Strese-
mannstrasse 56, 88400 Biberach (DE). RALL, Werner
[DE/DE]; Beethovenstrasse 33, 88441 Mittelbiberach
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

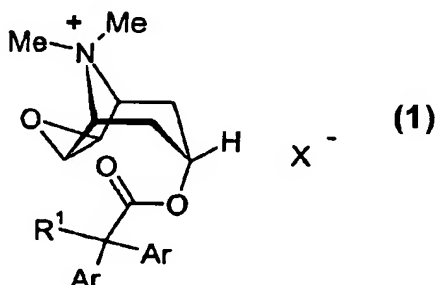
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SCOPINE ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SCOPINESTERN



(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing
the scoline esters of general formula (1), wherein X⁻ and the groups R¹
and Ar may be defined as in the claims and in the description.

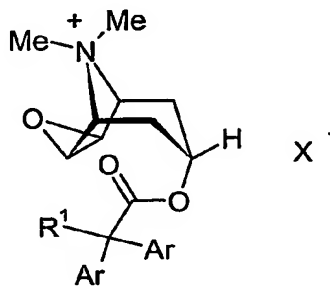
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren
zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel (1), worin
X⁻ und die Reste R¹ und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschrei-
bung genannten Bedeutungen haben können.

WO 03/057694 A1

BEST AVAILABLE COPY

Verfahren zur Herstellung von Scopinestern

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel 1



5

1

worin X^- und die Reste R^1 und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können.

Hintergrund der Erfindung

- 10 Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden beispielsweise durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder
- 15 auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

- Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528
- 20 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

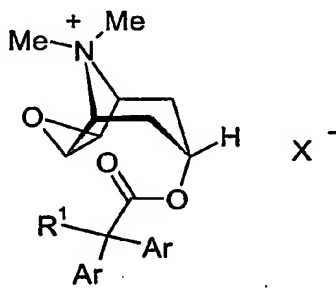
- Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel
- 25 gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.
- 30 Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der

Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Ester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

Anders als die beispielsweise in der WO 92/16528 offenbarten Verbindungen wird die Herstellung von einmal täglich applizierbaren, anticholinerg wirksamen Arzneimitteln möglich, wenn Scopinester der Formel 1



in denen X^- und die Reste R^1 und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, zum Einsatz gelangen.

Neben den in der WO 92/16528 offenbarten Syntheseverfahren zur Herstellung von Scopinestern werden beispielsweise auch in der EP 418 716 A1 Verfahren zur Herstellung von Estern des Scopins offenbart. Diese im Stand der Technik bekannten Verfahren sind auch zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 anwendbar. Allerdings handelt es sich bei diesen synthetischen Zugängen um teilweise komplexere, aus mehreren Syntheschritten bestehende Vorgehensweisen.

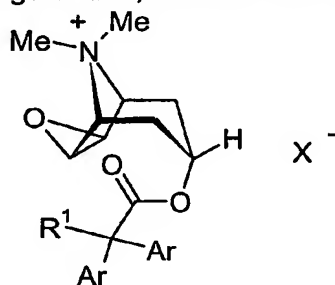
3

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Syntheseverfahren bereitzustellen, welches einen einfacheren synthetischen Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ermöglicht.

5

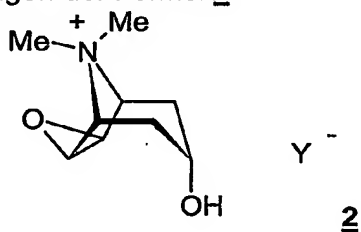
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel 1



in denen X^- und die Reste R^1 und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, in einem einzigen Reaktionsschritt erhalten werden können, wenn als

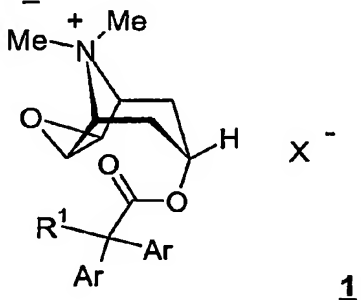
10 Ausgangsmaterial Verbindungen der Formel 2



zum Einsatz gelangen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung

15 von Verbindungen der Formel 1



worin

X^- Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

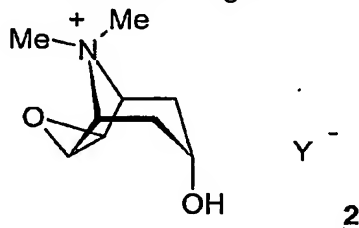
R^1 Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 oder Fluor;

20 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein

4

kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃, bedeuten können,

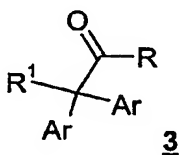
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



5

worin

Y⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



10

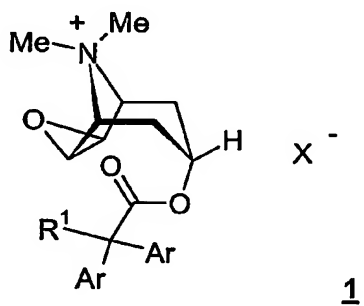
worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Phenylloxy, Nitrophenylloxy, Fluorophenylloxy, Pentafluorophenylloxy, Vinylloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und

15

die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

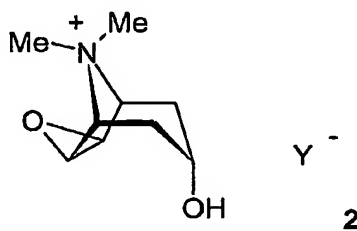


worin

X⁻ Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;

5

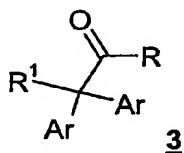
Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können,
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



5

worin

Y^- Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann
in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



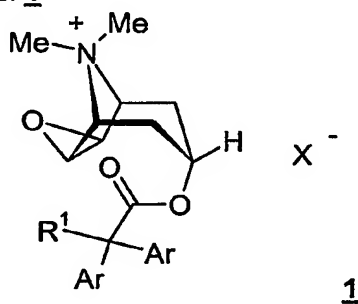
10

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet und
die Reste R^1 und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können,
umgesetzt wird.

15

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung
von Verbindungen der Formel 1



20

worin

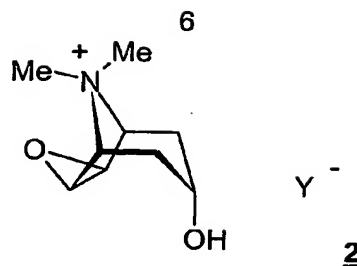
X^- Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R^1 Hydroxy oder Methyl;

Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

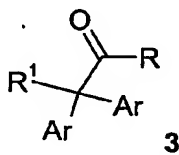
25



worin

Y^- Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

5



worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid, O-N-Phthalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt Vinyloxy und 2-Allyloxy, bedeutet und

10

die Reste R^1 und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

15

In einem ersten Schritt wird die Verbindung der Formel 3 in einem geeigneten organischen Lösemittel, vorzugsweise in einem polaren organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid aufgenommen, wobei von vorstehend genannten Lösemitteln Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon und Dimethylacetamid besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidinon, wobei letzteres besonders bevorzugt ist.

25

Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel 3 gelangen vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 L, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 1,5 L des genannten Lösemittels zum Einsatz.

Je nach Wahl der Verbindung der Formel 3 kann es gegebenenfalls sinnvoll sein, diese vor Umsetzung mit der Verbindung der Formel 2 zu aktivieren. Werden als Verbindung der Formel 3 solche Derivate eingesetzt, in denen $\text{R} = \text{OH}$ bedeutet, ist

30

beispielsweise der Einsatz entsprechender Aktivierungsreagenzien wie Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid erfindungsgemäß bevorzugt, wobei in diesem Zusammenhang die Verwendung von Carbonyldiimidazol besonders bevorzugt ist.

5 Pro Mol eingesetzte Verbindung 3 mit R=Hydroxy werden zwischen 1 - 2 Mol des Kopplungsreagenzes verwendet. Bevorzugt gelangen 1 - 1,5 Mol des Kopplungsreagenzes zum Einsatz. Gelangen vorstehend genannte Kopplungsreagentien, wie im Falle von R= Hydroxy bevorzugt, zum Einsatz wird die dann erhaltene Reaktionsmischung vorzugsweise in einem Temperaturbereich von

10 15-35°C, vorzugsweise bwi 20-25°C über einen Zeitraum von 1-8 Stunden, vorzugsweise 3-7 Stunden gerührt, bevor wie nachfolgend beschrieben weiter umgesetzt wird.

Die Reaktionsmischung von 3 in vorstehend genanntem Lösemittel, gegebenenfalls

15 nach Zusatz eines der vorstehend genannten Kopplungsreagenzien im Falle von R=Hydroxy, wird sodann auf eine Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C, besonders bevorzugt auf eine Temperatur zwischen -10°C und 5°C eingestellt und mit der Verbindung der Formel 2 versetzt. Bezogen auf ursprünglich eingesetzte Verbindung 3 können

20 stöchiometrische Mengen an Verbindung der Formel 2 zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt liegt 3 allerdings im Vergleich zu 2 im Überschuß vor. Pro Mol eingesetzte Verbindung 3 gelangen erfindungsgemäß zwischen 0,5 und 1 Mol, vorzugsweise zwischen 0,7 und 0,95 Mol, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 0,9 Mol 2 zur Anwendung.

25 Vorstehend genannte Reaktionsmischung wird anschließend mit einer in einem der vorstehend genannten Lösemittel gelösten geeigneten Base versetzt. Hierbei können organische oder anorganische Basen zum Einsatz gelangen. Als organische Basen werden bevorzugt Alkaliimidazolide verwendet, welche beispielsweise in situ

30 aus den Alkalimetallen und Imidazol oder den Alkalimetallhydriden und Imidazol generiert werden können. Als Alkaliimidazolide kommen bevorzugt Imidazolide des Lithiums, Natriums oder Kaliums in Betracht, wobei Natrium- oder Lithiumimidazolid erfindungsgemäß bevorzugt sind. Besonders bevorzugt gelangt Lithiumimidazolid zum Einsatz. Als anorganische Base kommen vorzugsweise Hydride des Lithiums,

35 Natriums oder Kaliums in Betracht. Besonders bevorzugt wird als anorganische Base Natriumhydrid eingesetzt. Von allen vorstehend genannten Basen gelangt besonders bevorzugt Lithiumimidazolid zur Anwendung.

Sollen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden, in denen R¹ für Hydroxy steht

steht, kann anstelle der vorstehend genannten basenkatalysierten Umsetzung auch eine Umesterung unter milderer Reaktionsbedingungen vorteilhaft erscheinen. Hierbei können vorteilhaft Zeolithe als Katalysatoren genutzt werden.

- 5 Wird die Umsetzung mit einer der vorstehend genannten Basen durchgeführt, werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 wenigstens stöchiometrische Mengen an Base eingesetzt. Bevorzugt werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,3 Mol Base verwendet. Wird die Base in Form einer Lösung zugegeben, was insbesondere im Falle der erfindungsgemäß bevorzugten und zuvor
- 10 in situ generierten Base Lithiumimidazolid der Fall ist, gelangt hierfür vorzugsweise dasjenige Lösemittel zur Anwendung, welches bereits zur Durchführung der vorstehend genannten Schritte Verwendung findet. Pro Mol eingesetzte Base gelangen vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,3 L, besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 1 L des genannten Lösemittels zum Einsatz. Nach beendeter Basenzugabe wird
- 15 in einem Temperaturbereich von 15-35°C, vorzugsweise bei 20-25°C über einen Zeitraum von 4-48 Stunden, vorzugsweise 8-36 Stunden gerührt.

- Zu der so entstandenen Suspension wird bei konstanter Temperatur eine Säure H-X gegeben. Die Wahl der Säure bestimmt sich dabei nach dem Anion X⁻ im
- 20 gewünschte Endprodukt der allgemeinen Formel 1. Insofern im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1 synthetisiert werden, in denen X⁻ für Bromid steht, wird die nachfolgende Vorgehensweise für die Herstellung der erfindungsgemäß bevorzugten Bromidhaltigen Endprodukte der Formel 1 beschrieben. Für den Fachmann ist ersichtlich,
- 25 daß eine entsprechende Vorgehensweise durch Wahl des geeigneten Reagenzes H-X in analoger Art und Weise auch zur Herstellung solcher Verbindungen Verwendung finden kann, in denen X⁻ nicht Bromid bedeutet.

- Zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 mit X⁻ = Bromid werden bezogen
- 30 auf eingesetzte Verbindung der Formel 3 vorzugsweise 2 bis 4 Mol, bevorzugt 2 bis 3 Mol, besonders bevorzugt 2,2 bis 2,6 Mol Bromwasserstoff bei konstanter Temperatur gegeben. Der verwendete Bromwasserstoff kann hierbei entweder in gasförmiger Form oder in Form, vorzugsweise gesättigter, Lösungen zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Zugabe an Bromwasserstoff in
- 35 Eisessig gelöster Form. Besonders bevorzugt gelangt hierbei eine 33%-ige Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig zum Einsatz. Nach beendeter Zugabe wird bei konstanter Temperatur, gegebenenfalls auch unter Eiskühlung nachgerührt (zwischen 0,5 und 6 Stunden)

Abschließend wird die erhaltene Lösung mit einem unpolareren organischen Lösemittel, vorzugsweise mit einem Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Toluol, n-Butylacetat, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, besonders bevorzugt Toluol oder Aceton versetzt.

5

Nach guter Durchmischung wird das auskristallisierte Produkt abgetrennt und mit dem vorstehend genannten unpolaren Lösemittel gewaschen. Zur Abtrennung wasserlöslicher Verunreinigungen kann das Rohprodukt mit wässrigen Bromidlösungen z.B. Natrium oder Kaliumbromidlösung behandelt werden.

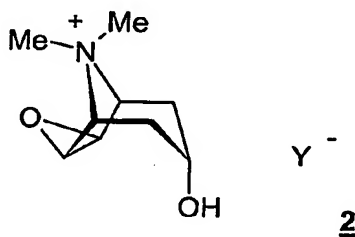
10

Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen Verbindungen der Formel 1 kann, sofern erforderlich, durch Chromatographie über Kieselgel oder mittels Umkristallisation aus geeigneten Lösemitteln wie z.B. niederen Alkoholen, wie beispielsweise Isopropanol erfolgen.

15

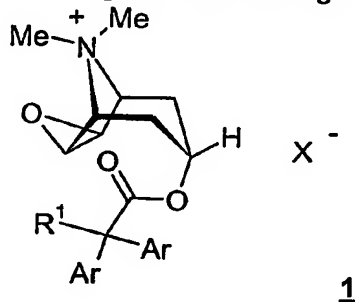
Durch die Verwendung der im Stand der Technik bekannten Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsmaterialien zur Synthese der Strukturen der Formel 1 gelingt ein Zugang zu diesen anticholinerg wirksamen Strukturen in nur einem Reaktionsschritt.

20 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel 2



worin

25 Y⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

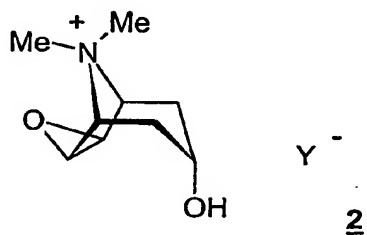


worin

10

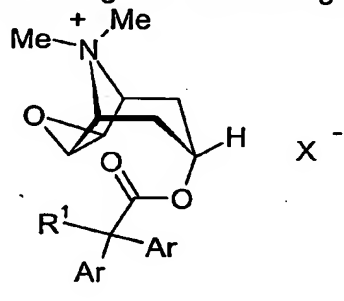
- X⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
 R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;
 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,
 Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein
 5 kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃,
 bedeuten können.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der
 10 Formel 2



worin

Y⁻ Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten
 als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

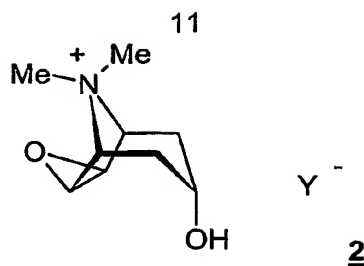


15

worin

- X⁻ Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
 R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;
 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und
 20 Furyl, bedeuten können.

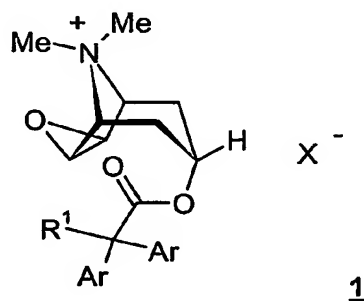
Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende die Verwendung von Verbindungen der
 Formel 2



worin

Y⁻ Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

5



worin

X⁻ Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

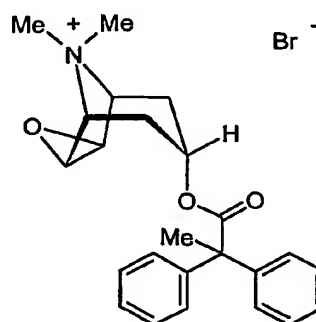
R¹ Hydroxy oder Methyl;

10 Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Syntheseverfahren. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu

15 beschränken.

Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :



Zu einer Lösung von 2,2-Diphenylpropionsäure (1629 g, 7,2 mol) in N-Methylpyrrolidinon (9 L) wird Carbonyldiimidazol (1206 g, 7,44 mol) portionsweise zugegeben und anschließend für 5 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 23°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -3°C abgekühlt. Scopinmethobromid (1501g, 6,0 mol) wird zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Lithiumimidazolid (hergestellt aus Lithiumhydrid (59,6g; 7,12 mol) sowie Imidazol (490.2 g, 7,2 mol) in 5 L N-Methylpyrrolidinon zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Zur entstandenen Suspension wird Bromwasserstoff-Lösung (33% in Eisessig; 2460 ml, 14,25 mol) bei 18-28°C unter Kühlung zugegeben. Die Suspension wird im Eisbad nachgerührt und anschließend mit Toluol (14 L) versetzt. Es wird filtriert und der erhaltene Filterkuchen zweimal mit je 5500 ml 30%iger Kaliumbromidlösung aufgeschlämmt und abgesaugt. Die so erhaltene Substanz wird im Trockenschrank bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 2359.3 g = 85.8 % d.Th.

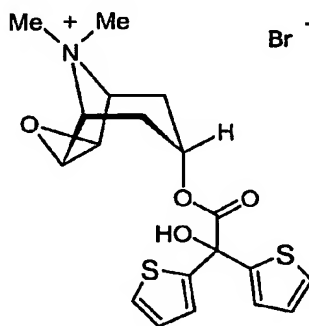
15

Zur Reinigung wird das Rohprodukt (2100 g) aus 35.7 L Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1562.2 g; farblose Blättchen;

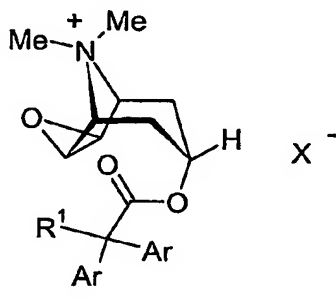
In analoger Art und Weise kann in einem Syntheseschritt erhalten werden:

20

Beispiel 2: (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid



Patentansprüche

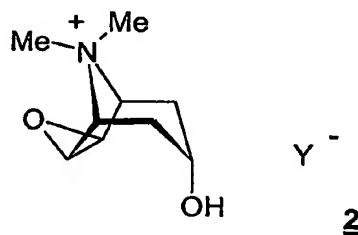
1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

5

worin

X⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;

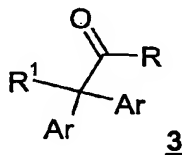
Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,
 10 Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein
 kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃,
 bedeuten können,

15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

worin

Y⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,

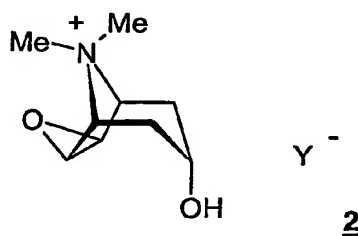
20

in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

worin

- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenyl, Nitrophenyl, Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, Vinyl, 2-Allyl, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und
- 5 die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 worin
- 10 X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;
Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können,
- 15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,
- in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin
R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
20 O-N-Phtalimid, Vinyl und 2-Allyl bedeutet und
die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel
25 1, worin
X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
R¹ Hydroxy oder Methyl;
Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können,
- 30 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,
in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin
R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
O-N-Phtalimid, Vinyl und 2-Allyl, bevorzugt Vinyl und 2-Allyl,
35 bedeutet und
die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

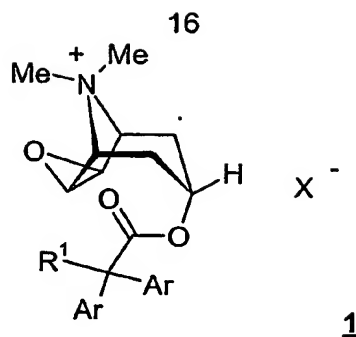
- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid durchgeführt wird.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Falle der Verwendung einer Verbindung der Formel 3, in der R = OH bedeutet, Aktivierungsreagenzien ausgewählt aus der Gruppe Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid und Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid zur Anwendung gelangen.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C durchgeführt wird.
- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt wird.
- 8) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Fall, in dem in den Verbindungen der Formel 1 R¹ für Hydroxy steht, die Umsetzung in Gegenwart von Zeolithe als Katalysator durchgeführt wird.
- 9) Verwendung einer Verbindung der Formel 2



worin

Y⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeutet,

als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1



worin

X⁻

Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R¹

Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;

5 Ar

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃, bedeuten können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/14756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application claims 1,10	1,9
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application claim 10	1
A,P	DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 June 2002 (2002-06-27) claims 1,5,10	1,9
	-- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2003

Date of mailing of the international search report

19/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/14756

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,12	1,9
A,P	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,11	1,9
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5 October 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, page 376; XP002239795 abstract & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., vol. 70, no. 7, 1981, pages 820-2,	1
A	M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216528	A	01-10-1992	
		DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
EP 0418716	A	27-03-1991	
		DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14756

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716	A		RU 2073677 C1	20-02-1997
			US 5610163 A	11-03-1997
			ZA 9007338 A	26-08-1992
DE 10064816	A	27-06-2002	DE 10064816 A1	27-06-2002
			WO 02051840 A1	04-07-2002
			US 2002133010 A1	19-09-2002
DE 10050995	A	18-04-2002	DE 10050995 A1	18-04-2002
			AU 1397702 A	29-04-2002
			WO 0232898 A2	25-04-2002
			US 2002119991 A1	29-08-2002
DE 10050994	A	18-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			US 2002115680 A1	22-08-2002

PCT/EP 02/14756

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,12	1,9
A,P	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,11	1,9
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5. Oktober 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, Seite 376; XP002239795 Zusammenfassung & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., Bd. 70, Nr. 7, 1981, Seiten 820-2,	1
A	M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824	9

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993
EP 0418716 A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0418716 A		RU 2073677 C1 US 5610163 A ZA 9007338 A	20-02-1997 11-03-1997 26-08-1992
DE 10064816 A	27-06-2002	DE 10064816 A1 WO 02051840 A1 US 2002133010 A1	27-06-2002 04-07-2002 19-09-2002
DE 10050995 A	18-04-2002	DE 10050995 A1 AU 1397702 A WO 0232898 A2 US 2002119991 A1	18-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 29-08-2002
DE 10050994 A	18-04-2002	DE 10050994 A1 AU 1397502 A WO 0232899 A1 US 2002115680 A1	18-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 22-08-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.